

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	本 村 朋 子
論文審査担当者 主 査 耳鼻咽喉科学 小 川 郁 臨床薬剤学 谷川原 祐 介 内科学 竹 内 勤 微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：谷川原 祐介 試問日：2019年 5月29日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Evaluation of the therapeutic potential and underlying mechanisms of synephrine, a component of Kampo medicine, against allergic rhinitis (漢方生薬成分、シネフリンにおける新規抗アレルギー性鼻炎治療薬の可能性と作用機序の解析) アレルギー性鼻炎の鼻粘膜ではヒスチジン脱炭素酵素 (histidine decarboxylase : HDC) 発現が亢進しているが、本研究において漢方生薬成分のシネフリンがHDC発現を抑制することを見出し、よってヒスタミン産生量を減少させる可能性を示した。また、シネフリンはヒスタミンH1受容体、胸腺間質性リンパ球新生因子 (thymic stromal lymphopoietin : TSLP) およびムチン5AC (Mucin 5AC : MUC5AC) のmRNA発現を抑制したことから、アレルギーの早期反応が関与するくしゃみや鼻汁の抑制、遅延反応が関与する鼻閉の改善に加えて、アレルギーの重症化・難治化を招く組織リモデリングを抑制する可能性が考えられた。 審査では、TSLPと漢方生薬を混合した結果、TSLP量が減少した理由を問われた。その機序は不明であるが、薬理作用を考える上で化学修飾がTSLPの活性に影響した可能性があるかと回答された。さらにヒト正常鼻粘膜培養細胞HNEpCに刺激物質とシネフリンを添加した際の細胞の生存率を問われた。刺激実験後に細胞の生存率は調べていないが、肉眼的に細胞が死滅した場合に起きる培養液の混濁や細胞の浮上などの現象はみられなかったと回答された。もしシネフリンに細胞毒性があると、今回得た実験結果はシネフリン作用の特異性ではなく細胞数が減ったことに起因する可能性が否定できず、生存率についても測定すべきであったとの指摘があった。さらにHNEpCに刺激物質とシネフリンを添加した際のHDC蛋白質発現量について問われ、発現は減少していたと回答された。また、鼻炎に適応される小青竜湯は他の抗アレルギー薬と比較して有用性が示されているのか問われ、小青竜湯のエビデンスはプラセボとの二重盲検で他の抗アレルギー薬との比較検討ではないが、臨床の現場では小青竜湯を評価する患者は一定数いるとの印象を受けていると回答された。また、陳皮のシネフリン含有量について問われ、シネフリン含有量は製剤差があり、確定的なデータはないと回答された。また、刺激実験は1時間後の反応を観察しているが、シネフリンの作用点として翻訳・転写であるとするなら少し時間が早い印象であり、少なくともアレルギー反応の上流で作用し、細胞表面上で拮抗する役割があるのではないかと回答された。また、対照薬が薬理作用から想定される受容体以外にも効果を示した理由を問われ、ヒスタミン受容体を経た場合にこのような結果もあり得ると回答された。今後の展望を問われ、ヒトの鼻粘膜の擦過細胞を用いた手法で、同様に検討することにより、よりin vivoに近い状態での評価が可能になるのではないかと回答された。 以上、本研究は検討すべき課題を残すものの、シネフリンがアレルギー性鼻炎の早期反応と遅延反応の両方に効果がある可能性を示唆した点が評価された。				